

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 03-039309
 (43)Date of publication of application : 20.02.1991

(51)Int.CI. C08F220/18
 C08F220/26
 C08F230/02

(21)Application number : 01-174133 (71)Applicant : RES DEV CORP OF JAPAN
 (22)Date of filing : 07.07.1989 (72)Inventor : ISHIHARA KAZUHIKO
 WATANABE AKIHIKO
 NAKABAYASHI NORIO

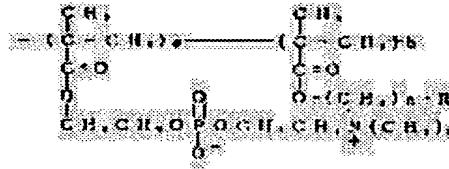
(54) 2-METHACRYLOYLOXYETHYLPHOSPHORYLCHOLINE COPOLYMER

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the title new copolymer suitable as a material such as artificial blood vessel, having excellent bioavailability, mechanical strength and moldability by copolymerizing methacryloyloxyethylphosphorylcholine with a methacrylic acid ester.

CONSTITUTION: 2-

Methacryloyloxyethylphosphorylcholine(MPC) is copolymerized with a methacrylic acid ester to give the aimed copolymer having a repeating unit shown by the formula [a is 0.03-0.7; b is 0.3-0.97; n is ≥ 2 ; R is H or OR' (R' is aliphatic hydrocarbon; aromatic hydrocarbon) and $\geq 5,000$ molecular weight. MPC, for example, is obtained by reacting 2-bromoethylphosphoryl dichloride with hydroxyethyl methacrylate and reacting the prepared 2-methacryloyloxyethyl 2'-bromoethyl phosphate with trimethylamine in a methanol solution.



⑫ 公開特許公報 (A)

平3-39309

⑬ Int. Cl. 5

C 08 F 220/18
220/26
230/02

識別記号

MME
MML
MNS

庁内整理番号

8620-4 J
8620-4 J
8620-4 J

⑭ 公開 平成3年(1991)2月20日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称

2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン共重合体

⑯ 特願 平1-174133

⑰ 出願 平1(1989)7月7日

特許法第30条第1項適用 平成1年4月25日、社団法人高分子学会発行の「高分子学会予稿集38巻3号」に発表

⑱ 発明者 石原 一彦 東京都小平市上木本町6-5-9-201

⑲ 発明者 渡辺 昭彦 千葉県習志野市藤崎6-5-14-2

⑳ 発明者 中林 宣男 千葉県松戸市小金原5-6-20

㉑ 出願人 新技術開発事業団 東京都千代田区永田町2丁目5番2号

㉒ 代理人 弁理士 大多和 明敏

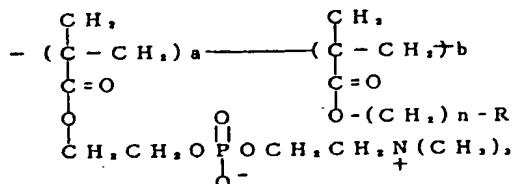
明細書

1. 発明の名称

2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン共重合体

2. 特許請求の範囲

一般式



(ただし、aは0.03~0.70, bは0.3~0~0.97, nは2以上の整数, RはH, OR' (R'は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基)を示す)で示される繰り返し単位を有し、分子量5000以上を有する2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンとメタクリル酸エステルの共重合体。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、生体適合性に優れた高分子、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリンと疎水性のモノマーとから得られる共重合体に関する。

〔従来の技術〕

近年、合成高分子材料は、人工臓器をはじめとして医用高分子材料に広く用いられている。

その代表的なものは、医用高分子材料としてはポリ塩化ビニル、ポリスチレン、シリコーン樹脂、ポリメタクリル酸エステル及び含フッ素樹脂などの疎水性高分子やポリビニルアルコール、ポリ(メタクリル酸2-ヒドロキシエチル)及びポリアクリルアミドなどの親水性高分子である。

リン脂質は生体内に広く存在し、生体膜の主要な構成成分であり、細胞の膜構造部分に特異的に存在しており、膜機能の発現に及ぼすリン脂質の役割が解明されつつある。

リン脂質の極性基と同一の構造を有するモノマーのいくつかについてはすでに知られている。また2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) およびメタクリル酸メチル (MM

A) との共重合体についても一部報告されている
〔高分子論文集 (Kobunshi Ronbunshu), Vol.35, N
o. 7-PP423-427 (July 1978)〕。

〔発明が解決しようとする課題〕

近年、医療技術の進歩に伴って、生体組織や血液と材料が接触する機会が増加している。この場合、常に材料の生体親和性が問題となる。中でも蛋白質や血球などの生体成分が材料表面に吸着し、変性することは、血栓形成、炎症反応などの、通常では認められない悪影響を生体側に引き起こすばかりではなく、材料の劣化にもつながり、医用材料の根本的かつ緊急に解決しなければならない重要な課題である。

従来の前記のポリ塩化ビニル、ポリスチレンなどの疎水性高分子材料やポリビニルアルコール、ポリ(メタクリル酸2-ヒドロキシエチル)などの親水性高分子材料は、いずれも生体親和性において満足できるものではない。又、MPCのモノマー及びポリマーは水溶性であり、医用材料として利用することはできない。またMPCとMMA

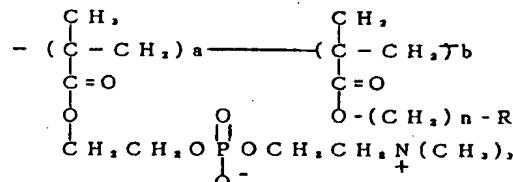
の共重合体については、MPC組成を高くし、MPCの特徴を発現させようとすると、水に溶解するかあるいは著しく膨潤し機械的強度が低下するため安全性が重視される医用材料への利用は極めて困難である。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは、生体中の組織を構成している生体膜の表面が極めて良好な生体適合性、特に生体成分の非吸着性、非活性化特性を示すことに着目し、従来のリン脂質ポリマーが有する欠点を改善し、医用材料への応用可能なポリマーの検討を行なった結果、新たに合成された、生体膜の主成分であるリン脂質（ホスファチジルコリン）の極性基と同一の構造を有するモノマー、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン（MPC）と疎水性のモノマーから得られる共重合体、即ち、MPCと共に重合するメタクリル酸エステルの共重合体において、メタクリル酸エステルの置換基の選定及び組成の制御により、リン脂質ポリマーの特性を維持したまま、良好な機械的強度ならびに

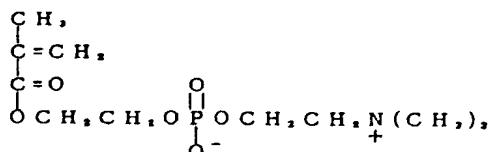
成型性を有する共重合体が得られ、前記の問題点が解決できることを見出し、本発明に到達したものである。

即ち、本発明は 一般式



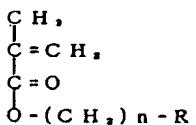
〔ただし、aは0.03~0.70, bは0.3
0~0.97, nは2以上の整数, RはH, OR'
(R'は脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基)
を示す〕で示される繰り返し単位を有し、分子量
5000以上を有する2-メタクリロイルオキシ
エチルホスホリルコリンとメタクリル酸エステル
の共重合体に関する。

本発明の共重合体において、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン (MPC) は以下の化学構成式を有する化合物である。



このMPCは、例えば、2-プロモエチルホスホリルジクロリドと2-ヒドロキシエチルメタクリレートを反応させ、2-メタクリロイルオキシエチル2'-プロモエチルリン酸(MBP)を得、このMBPをトリメチルアミンのメタノール溶液中で反応させて得ることができる。

共重合成分であるメタクリル酸エステルは、



〔ただし、 n : 2 以上の整数、R は H 又は OR' (R' : 脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基) を示す〕であり、脂肪族炭化水素基はアルキル基、アルケニル基等、芳香族基はフェニル基等である。 n が 2 未満の場合は、MPC との共重合体とした際に疎水性及びガラス転移温度が低いために MP

Cの効果を発現させるためにMPCの組成を高くすると、水に溶解するか、著しく膨潤し、強度が低下する。メタクリル酸エステルの具体例としてはメタクリル酸エチル、メタクリル酸プロピル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸ベンチル、メタクリル酸ヘキシル、メタクリル酸ヘプチル、メタクリル酸オクチル、メタクリル酸トリデシル、メタクリル酸2-エトキシエチル、メタクリル酸2-エトキシプロピル、メタクリル酸2-フェノキシエチル、メタクリル酸2-ブロキシエチル等である。

共重合体の製造は、例えばMPCとメタクリル酸エステルを溶媒中で開始剤の存在下、反応させて得られる。

溶媒としては、モノマーが溶解すればよく、具体的には水、メタノール、エタノール、プロパンオール、t-ブタノール、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、クロロホルム及びこれらの混合物等である。

開始剤としては、通常のラジカル開始剤ならば

いずれを用いても良く、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)、アゾビスマレノニトリル等の脂肪族アゾ化合物や、過酸化ベンゾイル、過酸化ラウロイル、過硫酸アンモニウム、過硫酸カリウム等の有機過酸化物を例示することができる。

共重合体中のMPC成分(a)とメタクリル酸エステル成分(b)との比は0.03から2.3の範囲であり、a/bが0.03未満ではMPCの効果が発現しないため好ましくなく、一方a/bが2.33を超える場合は共重合体が水中で過度に膨潤するために強度低下をまねく。

本発明のポリマーはその目的に応じて分子量を種々に変化させることができるが、得られる共重合体の材料としての強度の観点より5000以上、好ましくは10000以上である。

【作用】

本発明のリン脂質ポリマーは共重合体表面にMPC由来のリン脂質極性基が存在するため生体内由来のリン脂質分子と強く相互作用し、材料表面

に生体膜類似の配向したリン脂質吸着層を安定に形成するため、優れた生体適合性を獲得できるという、これまでにない全く新しい概念により分子設計されている。したがって、蛋白質や血球などの生体成分の吸着が極めて少なく、また血栓形成を誘引する血小板の活性化を抑制することができる。それ故、本発明のリン脂質ポリマーの利用分野としては、医用材料、臨床検査用材料、製剤用材料、光学材料など直接生体成分と接触して用いることが主たる目的となる材料として有用であり、例えば人工血管、血液バッグ、血液透析膜、カテーテル、カプセル化材料、酵素電極、コンタクトレンズ等に用いることができる。そして、このような材料として本発明のリン脂質ポリマーを用いる場合、ポリマー自体を材料として用い成型する方法のみならず、ポリマーを溶剤に溶解し、この溶液を材料表面に塗布し表面を改質することも可能である。

【実施例】

以下に、本発明の実施例を記載するが、本発明

はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1

MPC-メタクリル酸n-ブチル(BMA)共重合体の合成

MPCとBMAのモノマー仕込みモル比がMPC/BMA=10/90、総モノマー濃度が1.0mol/l及び開始剤濃度1.0mmol/lとなるよう、MPC 0.562g(1.9mmol), BMA 2.44g(1.7.1mmol)を重合用ガラス反応管に秤取し、これに重合開始剤として2,2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN)0.0327g、重合溶媒としてメタノール(MeOH)5ml及びテトラヒドロフラン(THF)1.5mlを加えた。反応管内に充分にアルゴン置換した後、密封した。これを16時間60℃に加温することにより重合反応を行なった。反応混合物を冰冷した後、1000mlのヘキサン-ジエチルエーテル(3:2)混合液に滴下することによりポリマーを沈殿した。これを濾別し、充分にヘキサン-ジエチルエーテル(3:2)混合液にて洗浄した後

減圧乾燥して白色粉末状のポリマーを得た。収量 1. 17 g、重合率 37.2%。
 IR (cm^{-1}) 3200-2900 (CH_2, CH_3), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1100-1200 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$), 1250 ($\text{P}=\text{O}$)

分子量はポリマーの THF 溶液を GPC を用いて分析することにより測定した結果、ポリスチレン換算にて 37000 であった。

ポリマー 0.5 g を 5 ml の $\text{MeOH}-\text{THF}$ (1:1) 混合溶媒に溶解し、これを 25 cm^2 のテフロン板上に流延した。溶媒を室温にて留去した後、減圧乾燥することにより厚さ 100 μm のポリマー膜を作製した。膜の表面を ESCA (X線光電子分光計) にて分析し、リン原子と炭素原子の分析値よりポリマー中の MPC モル組成を算出した結果、11.0% であった。

予め重量を測定しておいたポリマー膜を 30°C の水中に 10 日間浸漬して含水した膜の重量を測定した。重量の増加より膜中に含まれる水の重量を算出し、含水した膜の重量との比を求めるこ

により含水率を求めたところ 35.7% であった。

実施例 2-7

MPC と BMA の仕込みモノマー組成比を種々に変化させた以外は実施例 1 と同様の方法で MPC-BMA 共重合体を得た。結果を表 1 に示す。

実施例 8-9

BMA をメタクリル酸トリデシル (TDMA) に替え、MPC と TDMA との仕込みモノマー組成比を変化させて実施例 1 と同様の方法で MPC-TDMA 共重合体を得た。結果を表 1 に示す。

実施例 10-11

BMA をメタクリル酸 2-フェノキシエチル (PEMA) に替え MPC と PEMA との仕込みモノマー組成比を変化させて実施例 1 と同様の方法で MPC-PEMA 共重合体を得た。結果を表 1 に示す。

表1 リン脂質ポリマーの合成結果

実施例	共重合モノマー	仕込みモノマー中の MPC モル組成 (%)	共重合体中の MPC モル組成 (%)	重合時間 (h)	重合率 (%)	分子量	含水率 (%)
2	BMA	50.0	40.1	16	81.5	57000	溶解
3	BMA	40.0	32.0	16	61.3	39000	78.8
4	BMA	20.0	19.9	16	52.4	61000	66.0
5	BMA	15.0	16.9	16	32.2	12900	63.3
6	BMA	5.0	7.9	16	46.0	25000	31.1
7	BMA	3.0	3.9	16	25.9	28500	15.9
8	TDMA	46.3	32.0	23	77.2	43100	41.1
9	TDMA	20.0	15.8	16	53.7	21000	21.9
10	PEMA	46.5	32.5	23	94.6	33000	77.9
11	PEMA	20.0	15.1	24	86.6	22300	46.0

総モノマー濃度: 1.0 $\text{m}\text{mol/l}$,

AIBN 濃度: 10 $\text{m}\text{mol/l}$,

反応温度: 60°C

血小板粘着率の測定

ウサギ新鮮血を遠心分離することにより血小板を $1 \times 10^9 \text{コ}/\text{ml}$ 含む血小板多血漿 (PRP) を調製した。リン脂質ポリマーの 0.5% ($\text{MeOH}-\text{THF}$ 1:1) 溶液を調製し、これにアクリルビーズ (直径 200-600 μm) を浸漬した。10 分後、ビーズを濾別して溶媒を留去することによりポリマー被覆ビーズを調製した。このビーズ 0.52 g を長さ 10 cm、内径 3 mm のポリ塩化ビニル製のチューブに最密充填し、カラムとした。このカラムに 1 ml/min の塩化カルシウム溶液 119 μl を加えた PRP を流速 0.23 ml/min で 20 分間通過させた。カラムから流出してくる血小板数をコールターカウンターにて計測し、血小板流出曲線を得た。結果を図 1 に示す。また血小板粘着率を次式により算出した。

血小板粘着率 (%) =

$$\frac{(\text{カラムに導入した血小板の総数} - \text{流出血小板数})}{\text{カラムに導入した血小板の総数}} \times 100$$

結果を表 2 に示す。同様にポリ (BMA)、ポリ

(MMA)、ポリ(メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、HEMA)を被覆したビーズ及びガラスビーズを用いた場合の結果を比較例として示す。

表2 血小板の粘着率

ポリマー	血小板の粘着率 (%)
実施例 1	19.1
3	8.1
5	19.9
8	10.1
9	20.4
10	9.3
11	15.5
<hr/>	
ポリ(BMA)	34.4
ポリ(MMA)	32.8
ポリ(HEMA)	30.1
ガラスビーズ	37.0

1.6 g/dl)及びリゾチーム(0.45 g/dl)のリン酸緩衝溶液(pH 7.4)に30分間浸漬して蛋白質を吸着させた後、リン酸緩衝溶液にて充分にリシスした。分光光度計にて石英板の吸光度を測定することにより、表面に吸着した蛋白質の量を定量した。結果を表3に示す。同様にポリ(BMA)、ポリ(MMA)、ポリ(HEMA)を被覆した石英板を用いた場合の結果を比較例として示す。

表3 蛋白質吸着量(μg/cm²)

ポリマー	蛋白質吸着量		
	アルブミン	γ-グロブリン	リゾチーム
実施例 1	1.01	0.61	0.35
3	0.81	0.46	0.22
4	0.85	0.50	0.32
6	1.20	0.74	0.50
8	0.80	0.42	0.20
10	0.75	0.44	0.21
<hr/>			
ポリ(BMA)	3.71	2.11	0.82
ポリ(MMA)	2.84	2.00	0.81
ポリ(HEMA)	2.52	1.53	0.67

血小板流出率に与えるMPC組成の効果

血小板流出率に与えるMPC組成による効果をみるため前記と同様にしてMPC組成の異なるポリマーを被覆したアクリルビーズをカラムに充填し、前記と同様に血小板を通過させた。結果は第1図に示すとおりである。MPC組成が0であるポリ(BMA)被覆ビーズでは血小板を通過させ始めて12分より流出率の低下が認められ、17分で流出が認められなくなった。MPC組成の増加に伴い血小板流出率の低下が抑制される傾向となり、MPC組成が0.320の共重合体においては血小板の流出率がほぼ1.0の値を示した。

タンパク質吸着率の測定

リン脂質ポリマーの0.5% (MeOH-THF 1:1) 溶液を調製し、これに石英板(長さ40mm、幅9mm、厚さ3mm)を浸漬した。10分間放置後、石英板を取り出し、室温にて一晩放置することにより溶媒を揮散させ、ポリマーを被覆した。このポリマー被覆石英板をアルブミン(0.45g/dl)、γ-グロブリン(0.

MPC-BMA共重合体ハイドロゲル膜の薬物放出特性

実施例1と同様にして得られた共重合体のクロロホルム溶液に1,4-ジ(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゼン(DHEB)を加え、キャスト法により膜を作成した。

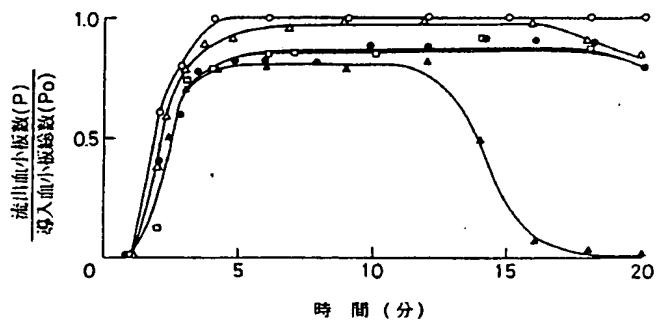
この膜より1cm×1cmのデバイスをつくり、pH緩衝液に浸し、放出されたDHEB量をUVを用いて測定した。共重合体組成を変えて作成したデバイスからのDHEB放出特性を第2図に示す。MPC組成が増すにつれてDHEB放出速度が増加した。又第3図に温度を変化させた時のDHEBの放出量を示す。これから明らかなように30℃→40℃→30℃と温度を変えることにより可逆的に放出速度が変化することが認められる。これはデバイスの膨潤度変化に対応する結果と考えられ、MPC-BMA共重合体ハイドロゲル膜が医薬用担体、カプセル用材料、カテーテル材料等としての応用が可能であることを示すものである。

4. 図面の簡単な説明

第1図はMPC-BMA共重合体中のMPC組成に対する血小板流出曲線を示すグラフ、第2図は各種MPC組成のMPC-BMA共重合体デバイスからのDHEBEの放出特性を示すグラフ、第3図は温度変化に応じたMPC-BMA共重合体デバイスからのDHEBEの放出特性を示すグラフである。

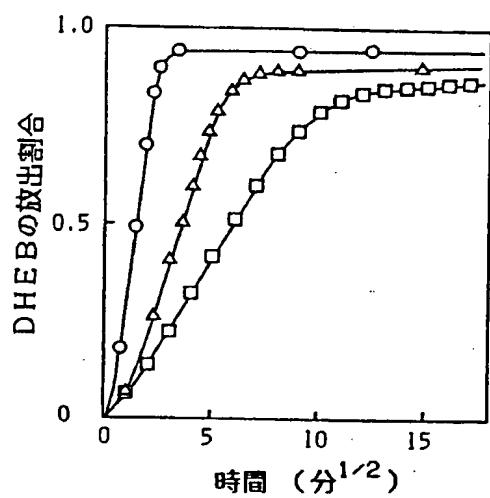
代理人 大多和 明敏

第1図



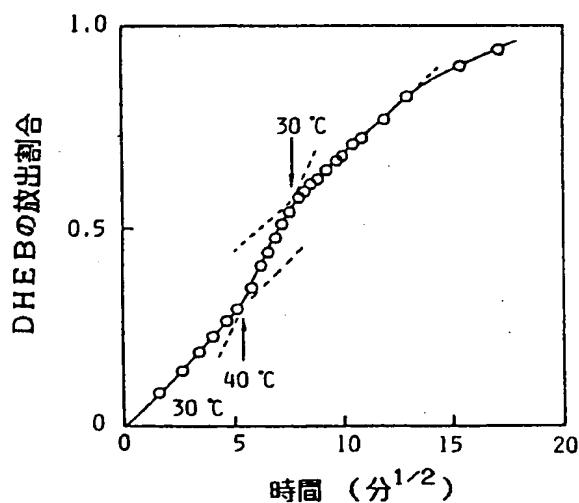
MPC-BMA 共重合体のMPC組成
(○)0.320, (△)0.260, (□)0.186
(●)0.127, (▲)0

第2図



MPC-BMA共重合体のMPC分率
(○) 0.169、(△) 0.116、
(□) 0.039

第3図



MPC-BMA共重合体のMPC分率：
0.039